|  |
| --- |
| **药物警戒快讯　第6期（总第158期）**  |
|  |
| 2016年06月30日 发布  |
|  |
| **内容提要** 美国限制氟喹诺酮适应症并警告致残风险美国警告奥氮平罕见且严重皮肤反应的风险加拿大评估与塞来昔布相关的心脏和卒中风险加拿大警告顺铂的静脉血栓栓塞风险加拿大提示长期使用伊马替尼的肾功能减退风险**美国限制氟喹诺酮适应症并警告致残风险**　　2016年5月12日美国食品药品监督管理局（FDA）提示急性鼻窦炎、急性支气管炎和单纯性尿路感染的患者在有其他治疗选择的情况下，使用氟喹诺酮类抗菌药品治疗引发相关严重不良反应的风险通常大于效益。针对上述疾病，氟喹诺酮类药品应该仅用于那些没有其他方案可供选择的患者。　　FDA安全性审查发现，氟喹诺酮类药品（包括片剂、胶囊和注射液）全身用药时，致残性和潜在的永久性严重不良反应可同时发生，这些不良反应累及肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统。　　因此，FDA要求更新所有氟喹诺酮类药品标签和用药指南以反映最新安全信息。**目前FDA批准的全身性治疗用的氟喹诺酮类药品列表**

|  |  |
| --- | --- |
| Brand Name（商品名） | Active Ingredient（活性成分） |
| Avelox（拜复乐） | Moxifloxacin+（莫西沙星） |
| Cipro（西普罗） | Ciprofloxacin+（环丙沙星） |
| Cipro extended-release\*（西普罗缓释剂） | Ciprofloxacin extended-release+（环丙沙星缓释剂） |
| Factive | Gemifloxacin+（吉米沙星） |
| Levaquin（左氧氟沙星） | Levofloxacin+（左氧氟沙星） |
| Moxifloxacin Injection（莫西沙星注射剂） | Moxifloxacin（莫西沙星） |
| Ofloxacin\*（氧氟沙星） | Ofloxacin+（氧氟沙星） |

+ 仿制药已上市，\*仅有仿制药　　如果患者在使用氟喹诺酮类药品期间有任何问题或发生任何严重副作用，应立即与医务人员沟通，部分严重副作用的体征和症状包括肌腱、关节和肌肉疼痛、针刺感或刺痛感、意识模糊和幻觉。医务人员在患者发生严重不良反应时，应立即停止全身性氟喹诺酮类药品治疗，并改用其他非氟喹诺酮类抗菌药品以完成患者的疗程。（美国FDA网站）**美国警告奥氮平罕见且严重皮肤反应的风险**　　美国食品药品监督管理局（FDA）警告抗精神病药物奥氮平能够导致一种罕见且严重的皮肤反应，该反应能够进展并影响身体其他部分。FDA在所有含奥氮平的药品标签中增加新的警告，描述这一严重情况，该皮肤反应称为嗜酸性粒细胞增多和全身症状相关药物反应（DRESS）。　　DRESS最初表现为皮疹，并可扩散至身体所有部分。DRESS症状包括发热和淋巴结肿大以及面部肿胀；其可导致抗感染的白细胞（称为嗜酸性粒细胞）数量高于正常值，并能够导致炎症或面部肿胀；也能够导致包括肝脏、肾脏、肺部、心脏或胰腺等器官损伤，并可引起患者死亡。　　使用含有奥氮平药品的患者如果发热，伴皮疹和淋巴结肿大或面部肿胀，应立即就医。全部症状常见于DRESS，患者应与医务人员讨论所有问题。事先未与医务人员讨论，请勿停用奥氮平或变更用药剂量。在没有医务人员直接监督的情况下，突然停药可能会对患者造成损害。如果怀疑发生DRESS，医务人员应立即停止奥氮平治疗。当开处该药品时，应向患者解释严重皮肤反应的体征和症状，并告知他们立即就医的时间。　　对FDA不良事件报告系统（FAERS）检索后确认，自1996年首个含有奥氮平的药品获批以来，全球有23例使用奥氮平后发生的DRESS病例。FAERS仅包含提交至FDA的报告，因此可能有FDA不知晓的其他病例。1例使用奥氮平的患者发生DRESS并死亡，但是该患者也使用了可能导致死亡的其他多种药物。　　奥氮平是一种抗精神病药物，用于治疗精神类疾病（精神分裂症和双相情感障碍）。其能够减少幻觉（患者在幻觉状态下可听到或看到不存在的事情）和其他精神病症状，如思维混乱。奥氮平的商品名有Zyprexa、ZyprexaZydis、ZyprexaRelprevv和Symbyax，也有仿制药。（美国FDA网站）**加拿大评估与塞来昔布相关的心脏和卒中风险**　　加拿大卫生部开展了一项针对所有现有证据的安全性审查，以评估与其他非甾体抗炎药（双氯芬酸、布洛芬、萘普生）相比，塞来昔布相关心脏和卒中相关副作用的风险。加拿大卫生部是在一项荟萃研究发表之后开展了该安全性审查。该研究发现，塞来昔布（＞200 mg/天）可能与严重心脏和卒中副作用风险增加相关，且该风险与使用大剂量双氯芬酸（≥150 mg/天）或布洛芬（≥2400 mg/天）相关风险相似。　　**加拿大使用情况**　　　　**·**塞来昔布适用于缓解以下疾病相关症状：骨关节炎，成人类风湿性关节炎，强直性脊柱炎。　　　　**·**塞来昔布还适用于成人在以下情况下发生的中重度急性疼痛的短期（7天）管理：肌肉骨骼和/或软组织创伤，包括扭伤，整形外科手术后和拔牙后疼痛。　　　　**·**加拿大卫生部估计，塞来昔布处方数量大约为260万/年。　　**安全性审查结果**　　　　**·**在审查时，加拿大卫生部已收到39份加拿大公民不良反应报告，其中塞来昔布使用后发生的死亡归因于心脏和卒中相关副作用。　　　　**·**加拿大卫生部对科学和医学文献的审查确认了许多研究。基于这些研究得出的结论是，塞来昔布使用剂量高于200 mg/天时，与严重心脏和卒中相关副作用风险增加相关。该风险在使用药物18个月以上的患者中可能较高。　　　　**·**基于对现有数据的审查，目前尚无法开展非甾体抗炎药在其心血管安全性方面的相对排序。但是，目前有一项正在进行中的临床试验在研究塞来昔布、布洛芬和萘普生不同剂量的相对心血管安全性特征。　　**结论和措施**　　　　**·**加拿大卫生部对证据进行审查后，支持以下结论：塞来昔布（在剂量高于200 mg/天时）可能与严重心脏和卒中相关副作用风险增加相关，而且该风险与大剂量双氯芬酸（≥150 mg/天）或布洛芬（≥2400 mg/天）使用相关风险相似。　　　　**·**为进一步降低塞来昔布相关风险，塞来昔布处方信息中正在增加额外信息，包括：　　　　　　○　塞来昔布，尤其是剂量大于200 mg/天时，可能与心脏和卒中相关不良事件风险增加相关，当开处塞来昔布时，应考虑该风险。　　　　　　○　建议使用较低的药物剂量（≤200 mg/天），尤其是既往存在心脏病风险因素的患者。　　　　　　○　加拿大卫生部已确定，当按建议使用时，塞来昔布的整体获益仍大于其风险。（加拿大卫生部网站）**加拿大警告顺铂的静脉血栓栓塞风险**　　2016年2月12日，加拿大卫生部网站发布信息，警示顺铂的静脉血栓栓塞风险。此项安全性评估是根据国外监管机构发布的处方更新信息开始启动的。　　顺铂是抗肿瘤药品，与其他疗法联合用于治疗晚期膀胱、睾丸和卵巢癌。于1979年在加拿大上市，仅可通过处方获得。在加拿大市场上共有5种以顺铂为通用名的产品销售，均为1 mg/mL规格的静脉注射剂，容量分别为10 mL、50 mL 和100 mL。　　加拿大卫生部共收到18份与顺铂使用有关的静脉血栓栓塞报告。所有病例被确定为可能与顺铂相关。在报告的病例中，5份报告死亡结局，但基于不良事件报告中提供的信息无法对死因做出定论。癌症患者本身发生静脉血栓栓塞和相关致死性并发症的风险较高。同时，世界卫生组织数据库中有520个与顺铂有关的静脉血栓栓塞病例。另外，在一项发表的研究1中评价了接受癌症治疗患者的静脉血栓栓塞发生频率，结论认为，接受顺铂治疗实体肿瘤患者的静脉血栓栓塞风险高于非顺铂治疗者。　　加拿大卫生部在评估中考虑了使用顺铂治疗晚期膀胱、睾丸和卵巢癌伴有静脉血栓栓塞风险增高的问题。建议加拿大的所有顺铂生产商更新产品的处方信息，纳入关于静脉血栓栓塞风险增高的警告。　　参考文献：　　1. Seng S, Liu, Z, Chiu, SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri, TK, Tsao CK, Yu M, Han NM , Oh WK, Glasky MD. A systematic review and meta-analysis.Journal of Clinical Oncology 30.35, 4416-26, 2012.（加拿大卫生部网站）**加拿大提示长期使用伊马替尼的肾功能减退风险**　　2016年3月7日，加拿大卫生部发布了一项安全性回顾结果，提示与伊马替尼长期治疗相关的肾功能减退风险。这项安全性回顾是根据一篇新发表的医学文献启动的。　　伊马替尼是一种化疗（抗肿瘤）药，属于酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。主要用于治疗慢性粒细胞白血病（CML），也可用于其他血液癌症或实体肿瘤。对成年CML患者的标准起始剂量为400 mg/d；对晚期CML患者，起始剂量为600 mg/d。　　长期使用伊马替尼治疗期间的肾功能减退意味着肾功能随时间进展出现进行性减退。多数人会随着年龄增长自然发生肾功能逐渐减退，或由其他医学状况（如糖尿病或高血压）导致肾功能逐渐减退。肾功能进行性减退可能导致慢性肾病、肾脏损害或重度肾脏损害（肾功能衰竭）。相反，急性肾功能衰竭是突然和迅速发生的，这是很多抗肿瘤药物的一种已知风险。当前，加拿大的伊马替尼处方信息中已警告存在急性肾功能衰竭和肿瘤溶解综合征的潜在风险。　　加拿大卫生部收到30份与伊马替尼相关的肾功能减退或异常报告，生产商在全球范围内发现另外63份与伊马替尼相关的肾功能减退报告。在这些病例报告中发现了有限的因果关系证据，另外，有些患者存在可解释肾脏损害原因的某些风险因素，或因信息不充分而无法评估因果关联。　　另有来自6项临床试验的信息提示，接受伊马替尼长期治疗的患者逐渐丧失肾功能的速度可能较正常情况更快，其中治疗第一年的减退幅度最大。　　随着时间进展，与伊马替尼治疗相关的肾功能逐渐减退可能导致肾病发生或已有肾病加重。　　加拿大卫生部安全性回顾的结论表明，目前有充分证据说明伊马替尼长期治疗与肾功能减退之间可能存在因果关联。　　为了降低这种风险，加拿大卫生部正在与格列卫的生产商合作，在加拿大产品手册中纳入关于肾功能减退的补充安全性信息。内容包括“格列卫长期治疗可能导致肾功能减退。临床研究中显示，接受伊马替尼治疗的患者随治疗时间延长，估计肾小球滤过率（eGFR）降低，应在开始治疗之前监测肾功能，并在治疗开始后定期监测。”（加拿大卫生部网站） |